Kritiker der Seitenkettentheorie im Lichte ihrer experimentellen und literarischen Forschung.

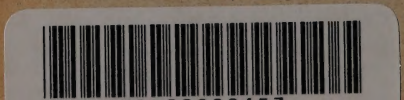
Ein Kommentar zu den Arbeiten von Bang und Forssmann.

Von P. Ehrlich und H. Sachs in Frankfurt a. M.

Sonderdruck aus der Münchener medizinischen Wochenschrift
No. 49 und 50, 1909.

(Verlag von J. F. Lehmann in München.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. pam
No. QW 504
1909
E33K



Aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

Kritiker der Seitenkettentheorie im Lichte ihrer experimentellen und literarischen Forschung.

Ein Kommentar zu den Arbeiten von Bang und Forssmann.

Von P. Ehrlich und H. Sachs.

Im Mittelpunkte der Erscheinungen, welche das Gebiet der Immunitätsforschung charakterisieren, steht die Spezifität der Antikörperwirkungen. Man glaubte daher, wie bekannt, im Beginn der neuen Forschungsrichtung die Antitoxinbildung durch eine Umwandlung der Toxine erklären zu müssen. Die zahlreichen Tatsachen, welche sich dieser naheliegenden Erklärung widersetzten, haben schliesslich dazu geführt, dass der Prozess, welcher die Antitoxinbildung bedingt, heute allgemein im Sinne einer Reaktion des lebenden Organismus auf die Einverleibung des Toxins aufgefasst wird. Es würde sich daher erübrigen, nochmals auf diese Basis des theoretischen Verständnisses zurückzukommen, wenn nicht Bang und Forssmann[1]) letzthin in Betrachtungen über die Seitenkettentheorie, deren Grundlage bekanntlich die erwähnte Anschauung bildet, zu einer völligen Verwerfung derselben gelangten. Die Abneigung der Autoren gegen die genannte Konzeption geht so weit, dass sie nicht Bedenken tragen, die Möglichkeit ernstlich in Erwägung zu ziehen, dass die Antitoxine genetisch überhaupt nichts mit den Toxinen zu tun haben, vielmehr die Reaktionsprodukte auf „ein anderes in der Mischung befindliches Bakterienprodukt" darstellen. Dabei stellen sich aber Bang und Forssmann nicht etwa vor, dass die Antitoxinwirkung indirekt erfolgt, indem sich Antigen und Antikörper zu einem toxinbindenden Komplex vereinigen, ein Vorgang, den man immerhin in Analogie zu den als antikomplementäre Wirkungen imponierenden Komplementbindungsphänomenen verstehen könnte. Nein, die Autoren meinen, wenn wir sie recht verstehen, das der antitoxische Antikörper direkt auf das Toxin wirkt, aber einem ganz anderen Stoffe seine Entstehung verdankt. Denn darin ist der offenbare Widerspruch mit der Seitenkettentheorie

[1]) J. Bang und J. Forssmann: Ist die Ehrlichsche Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinbar? Diese Wochenschr. No. 35 (1909).

gelegen. Allerdings wird für diejenigen, welche die früheren Arbeiten von Bang und Forssmann über das interessierende Problem verfolgt haben, die befremdliche Anschauung, zu der sie nunmehr gelangen, nicht überraschend sein. Nachdem sie nämlich experimentell erwiesen zu haben glaubten, dass die roten Blutkörperchen zwei verschiedene Substanzen enthalten, von denen die eine die Ambozeptorbildung auslöst, die andere die Ambozeptoren verankert, ist es eigentlich nur eine folgerichtige Konsequenz, wenn sie auch den Toxinen das Antitoxinbildungsvermögen absprechen und sie trotzdem für die Bindung der Antitoxine verantwortlich machen.

Ganz abgesehen von den unlösbaren Schwierigkeiten, welche eine derartige Vorstellung dem Verständnis unbedingt bereiten muss, ist es verwunderlich, dass man bei den Autoren nicht ein einziges Mal dem auf allen Zweigen der Antikörperlehre bestätigten bekannten Versuch v. Dungerns begegnet, nach welchem die Antikörperbindung gleichzeitig die antigene Funktion aufhebt. Kann es doch keinen schlagenderen Beweis geben, um darzutun, dass die Antikörper auf die Antigene wirken. Und welche Tatsachen können demgegenüber Bang und Forssmann beibringen? Durchmustern wir zunächst einmal das von ihnen bezüglich der Toxin-Antitoxinfrage beigebrachte Material — wir begegnen darunter nur altbekannten Tatsachen —, so wird uns berichtet, dass es noch niemals gelungen ist, mit rein dargestellten Giften eine Antitoxinproduktion hervorzurufen, in der Tat ein prinzipieller Unterschied von den Toxinen, der in seiner gesetzmässigen Bedeutung ja gerade durch die Seitenkettentheorie erkannt wurde. Die Schlussfolgerung, zu welcher Bang und Forssmann geneigt sind, geht einfach dahin, dass die Toxine eben nicht die Antigene sein können, weil die rein dargestellten Gifte nicht Antigene sind und die unreinen Toxinlösungen noch andere Bestandteile enthalten müssen. Als ob nicht bereits in der Schwierigkeit chemischer Analyse (Labilität) bei den Toxinen ein wesentliches Differenzierungsprinzip gegenüber den chemisch bekannten Giften gegeben wäre! Auch ist das von Bang und Forssmann herangezogene Beispiel des Kobragiftes durchaus nicht in dem von ihnen gewollten Sinne zu verwerten. Zwar hat Faust[2]) aus dem Kobragift einen saponinartigen Giftstoff, das „Ophiotoxin" dargestellt. Davon aber, dass diese Substanz durch den Antikörper des Kobragiftes, das Antivenin, entgiftet würde, und dass sie selbst nicht fähig ist, Antikörper zu bilden, ist uns nichts bekannt. Und doch würde erst dann die Anführung der Faustschen Untersuchungen in diesem Zusammenhange einigermassen beweisfähig erscheinen können. Dabei lassen wir die Frage ganz unberührt, ob das von Faust isolierte Ophiotoxin mit dem im nativen Kobragift enthaltenen Neurotoxin wirklich zu identifizieren ist; für die Immunitätsforschung ist es jedenfalls, solange weitere Untersuchungen noch ausstehen, nicht gut zu verwerten.

Einen weiteren gewichtigen Grund für die Differenzierung von Toxin und Antigen erblicken Bang und Forssmann in dem Umstand, dass Toxizität und Antitoxinbildungsvermögen in weitem

---

[2]) Arch. f. exp. Pathol., Bd. 56, S. 237 (1907).

Masse unabhängig von einander sind. Es sei daran erinnert, dass die Seitenkettentheorie gerade diese Tatsache dahin gedeutet hat, dass dem Toxinmolekül zwei verschiedene Atomgruppierungen vindiziert werden müssen, von denen die eine, die haptophore, die Funktion der Verankerung ausübt, die andere, die toxophore, die Giftigkeit bedingt. Bang und Forssmann scheinen die Dinge doch etwas allzu naiv zu betrachten, wenn sie daraus den allerdings nächstliegenden Schluss ziehen, dass die Träger der Toxinwirkung und des Antitoxinbildungsvermögens zwei differente Stoffe sind. Nur schade, dass sie die von ihnen gewiesene Erklärungsweise nicht konsequent durchgeführt haben. Da ja die Toxinwirkung ebenso von dem Antitoxinbindungsvermögen unabhängig ist, würde sich mit gleichem Recht eine Differenzierung des Toxins von der antitoxinbindenden Substanz ergeben. Letztere hat aber nach Bang und Forssmann mit dem die Antikörperbildung auslösenden Stoffe nichts zu tun. Man gelangt also schliesslich dazu, in der Giftlösung drei verschiedene Substanzen anzunehmen, je eine für jede bekannte biologische Funktion. Es dürfte genügen, auf diese Ausblicke, zu denen die Gedankengänge der Autoren führen, hinzuweisen. Wer die Tatsachen einigermassen kennt, dem werden sie wirklich wenig lichtvoll erscheinen können, und wir glauben fast, dass sich mancher lieber wieder in das Gebiet der Seitenkettentheorie zurückzieht, die „sich zudem" — wir lassen hier Bang und Forssmann reden — „in hohem Grade anregend erwiesen hat, wie aus der Menge von Arbeiten ersichtlich ist, die davon ausgehen und durch die Hypothese ihre Fragestellung erhalten haben".

Die Zensur ist für eine Theorie gar nicht übel, und man könnte sich eigentlich wundern, dass ihre Kritiker der immerhin ganz fruchtbaren Basis etwas waghalsige Spekulationen vorziehen, wenn sie nicht der Meinung wären, durch eigene experimentelle Betätigung das Fundament eingestürzt zu haben. Auf dem Toxin-Antitoxingebiet haben sie sich allerdings nicht selbst versucht. Hier ziehen sie die interessanten Untersuchungen Brucks[3]) zur Stütze ihrer Auffassung heran. Bruck hat nämlich im Laboratorium Wassermanns eine vollkommen atoxisch gewordene Tetanusgiftlösung in Händen gehabt, welche bei vorhandenem Antitoxinbindungsvermögen nicht befähigt war, Antikörper auszulösen. Es ist dies eine ungewöhnliche Beobachtung, die des besonderen Interesses nicht entbehrt. Bruck hat eine Erklärung dafür gegeben, die durchaus der allgemeinen Auffassung entspricht. Bereits im Jahre 1900 haben nämlich Ehrlich und Morgenroth[4]) von einem „Ictus immunisatorius" gesprochen, und später[5]) haben sie dementsprechend für das ungewöhnlich hohe Mass der Neubildung bei der Immunisierung besondere Reize verantwortlich gemacht. Zu der Annahme bestimmter Reizwirkungen sind auch Pfeiffer[6]) und Wassermann[6]) gelangt, und ganz in diesem Sinne sind von Wassermann und Bruck die erwähnten Befunde dahin gedeutet worden, dass der vollkommen

[3]) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 176 (1903).
[4]) Berl. klin. Wochenschr., No. 21 (1900).
[5]) Emmerich-Fröhlichs Anleit. zu hygien. Untersuch. III. Aufl. (1902).
[6]) XIII. Internat. Kongr. f. Hyg. Brüssel (1903).

entgifteten Toxoidlösung das Reizmoment fehlte. Bang und Forssmann erblicken darin nur eine unnötige Belastung der Seitenkettentheorie mit einer neuen Hilfshypothese. Nur schade, dass sie uns die einfachere Erklärungsweise vorenthalten! Denn die „Schlussfolgerung zu ziehen, dass Ehrlichs Auffassung betreffs Tetanustoxin unrichtig sein muss", ist keine Erklärung, auch keine Widerlegung, sondern Willkür. Es ist auch bedauerlich, dass Bang und Forssmann die weiteren Untersuchungen Brucks[7]), welche die von ihm vertretene Anschauung stützen, unerwähnt lassen. Bruck hat nämlich gezeigt, dass Vorbehandlung von Tieren mit der entgifteten Tetanustoxoidlösung Veränderungen im Organismus zur Folge hat. Kurze Zeit nach der Injektion sind die Tiere wirksamem Tetanusgift gegenüber resistenter geworden, während nach einem grösseren Zeitintervall die Toxinwirkung eine stärkere ist, als im normalen Organismus. Die Erklärung ist einfach: Die bindenden Gruppen sind in der Toxoidlösung vorhanden. Sie besetzen auch in vivo die toxinophilen Rezeptoren — Stadium der erhöhten Resistenz —, sie bedingen dadurch eine Ueberregeneration der Rezeptoren — Stadium der erhöhten Empfänglichkeit —, nur für die Sekretion der Antikörper fehlt der erforderliche Reiz.

Die Untersuchungen Brucks entsprechen also so vollständig der von der Seitenkettentheorie gegebenen Richtung des Verständnisses, dass es überraschen muss, sie im Sinne einer Differenzierung von antitoxinbindenden und -bildenden Komponenten verwertet zu finden. Im übrigen müsste aber bereits der sonst allbekannte enge Parallelismus der beiden Funktionen etwas zur Vorsicht mahnen. Wenn wir von dem schon erwähnten Experimentum crucis v. Dungerns und seiner zahlreichen Analoga absehen, so sind doch aus der Erfahrung zahlreiche Beispiele bekannt, die bei einer Differenzierung geradezu unerklärlich erscheinen müssen. Es sei nur darin erinnert, dass —, wie aus der Immunisierungstechnik mannigfach bekannt, die Antikörperbildung umso besser erfolgt, je grösser der Giftgehalt der ursprünglichen Kulturflüssigkeiten ist, und dass ein enger Parallelismus zwischen Antitoxinbindungs- und Immunisierungsvermögen die Regel ist. Um nur ein Beispiel zu nennen, sei auf die neuerdings erschienene interessante Arbeit von Loewenstein[8]) verwiesen, der über aktive Immunisierung mit Tetanustoxoiden berichtet und auf Grund reichhaltiger Erfahrung zu dem Schlusse gelangt: „Ueberhaupt erwies sich die Antitoxinbindungsfähigkeit einer Vakzine als der beste Massstab dafür, ob die Vakzine ein brauchbares Präparat sei, gewiss ein weiterer schlagender Beweis für die Richtigkeit der Ehrlichschen Anschauungen".

Allerdings geben Bang und Forssmann zu, dass „eine Verschiedenheit der antikörperbindenden und antikörperbildenden Substanz bei den Toxinen bisher nicht erwiesen ist". Da sie sich aber eine solche aller Erfahrung widersprechende Hypothese einem breiten ärztlichen Leserkreise nicht vorzuenthalten scheuen, so werden sie wohl mit vermeintlichen Beweisen für ihre Richtigkeit nicht lange warten lassen. Auf einem anderen Gebiete, dem der Hämolysine, sind

---

[7]) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, S. 113 (1904).

sie bereits der Ansicht, den unwiderleglichen Beweis für die Verschiedenheit der die Antikörper bindenden und sie auslösenden Substanz erbracht zu haben. Der Glaube an die eigenen Versuchsergebnisse hat den Autoren offenbar Mut gemacht, und nur so ist es wohl möglich gewesen, dass ihnen gerade der unabhängig von jeder theoretischen Auffassung klarste Punkt, die Identität der zur Auslösung der Antikörper führenden und der sie bindenden Komponente, als Hauptangriffsfläche diente.

Sehen wir uns daher das von Bang und Forssmann beschrittene Feld experimenteller Tätigkeit etwas näher an! Sehr behaglich ist die Durchsicht nicht. Nur zu sehr gewinnt man den Eindruck, dass hier kühn entworfene Situationspläne zu der Kenntnis des Terrains in etwas grellem Gegensatze stehen. Ein grosser Teil des vorliegenden Materials ist bereits durch den einen von uns [9]), sowie neuerdings durch v. Liebermann [10]) der Kritik unterzogen worden. Es sollen aber doch wenigstens die wichtigsten Punkte hier kurz behandelt werden.

In der ersten Arbeit, in welcher Bang und Forssmann [11]) bereits einen wesentlichen Bestandteil ihrer vorangehenden vorläufigen Mitteilung [12]) als unzutreffend korrigieren müssen, berichten sie darüber, dass sie durch Injektion der Aetherextrakte aus Rinderblut vom Kaninchen hämolytische Immunsera erhalten haben Man ist bereits über die minimale Wirkung der von den Autoren dargestellten Antisera erstaunt. 0,2—0,4 ccm lösen 2 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung oft noch nicht einmal komplett, nur gelegentlich scheinen Sera erhalten worden zu sein, die in der Menge von 0,1 ccm vollständig lösen. Das wird bereits als „eine so kräftige Hämolysinbildung" bezeichnet. Und dabei sind zur Immunisierung Extraktmengen benutzt worden, welche 50—100 ccm Vollblut entsprachen. Demgegenüber sei erinnert, dass es durch Injektion viel geringerer Dosen mit Leichtigkeit gelingt, hämolytische Immunsera vom Kaninchen zu erhalten, welche die von den Autoren benutzte Blutquantität in Mengen von 0,002—0,001 ccm vollständig lösen. Mit Recht hat daher der eine von uns (S. l. c.) in der schon erwähnten Kritik die Titer der von Bang und Forssmann erhaltenen Immunsera als äusserst gering bezeichnet. Wenn Forssmann [13]) demgegenüber einwendet, dass die von ihm und Bang erhaltene Steigerung gegenüber der in den

---

[8]) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 62, S. 491 (1909).

[9]) Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der allgem. Pathol., Bd. 11, S. 515 (1907). — Kraus-Levaditis Handbuch der Immunitätsforschung. I, S. 244 (1907) und II, S. 895 (1909).

[10]) Bioch. Zeitschr., Bd. 11, S. 405 (1908).

[11]) J. Bang und J. Forssmann: Untersuchungen über die Hämolysinbildung. — Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 8, S. 238 (1906).

[12]) J. Bang und J. Forssmann: Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Vorläufige Mitteilung. Zentr. f. Bakt., Bd. 40 (1905).

[13]) J. Forssmann: Sind das Antigen und die ambozeptorfixierende Substanz der Blutkörperchen identisch oder verschieden? Biochem. Zeitschr. Bd. 9, S. 330 (1908).

bekannten Versuchen Friedbergers und Dorners[14]) unter Verwendung kleinster Blutmengen erhaltenen „sehr erheblich" gewesen sei, so ist das doch eine Betrachtungsweise, die in ihrer Naivität noch durch den Beleg erhöht wird: „unser Serum hämolysierte nämlich nach der Injektion vollständig 2 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung in Dosis von 0,5 ccm, während es vorher in dieser Dosis gar keine hämolytische Wirkung auf dieselben Blutkörperchen gehabt hatte". Man vergleiche damit die Angaben Friedbergers und Dorners, nach denen 0,000025—0,0001 ccm Ziegenblut (gegenüber 50—100 ccm bei Bang und Forssmann) genügen, um die hämolytische Kraft des Kaninchenblutes um das 5—20 fache zu steigern. Allerdings handelt es sich hier entgegen den bei Bang und Forssmann vorhandenen Bedingungen um intravenöse Injektion und um Ziegenblut. Aber die Zahlenunterschiede sind trotzdem so immense, dass es sich erübrigt, hierbei näher zu verweilen. Die von Bang und Forssmann beschriebenen Immunsera sind von minimaler Wirkung; das ist eine unbestreitbare Tatsache, und wenn nicht schwerwiegende methodische Fehler vorliegen, so muss man dementsprechend folgern, dass die von ihnen benutzten Extrakte äusserst geringe Rezeptorquantitäten enthalten haben. Wenn daher die Autoren angeben, „dass man durch Extraktion der Blutkörperchen mit lipoidlöslichen Mitteln wie Aether und Benzol das Antigen ohne irgend welche bindende Eigenschaften darstellen kann", so ist dieser Satz geeignet, in doppelter Weise falsche Vorstellungen zu erwecken.

Einmal können nämlich nach den vorangehenden Auseinandersetzungen nur geringe Bruchteile des vorhandenen Antigens in die Extrakte übergegangen sein. Von einer Darstellung ist also keine Rede. Das Antigen der Blutkörperchen ist vielmehr durch die Prozedur entweder zum überwiegenden Teil zerstört worden oder in den Resten der Blutzellen, resp. Stromata zurückgeblieben. Damit steht in voller Uebereinstimmung, dass v. Dungern und Coca[15]) bei der Immunisierung mit Aetherextrakten, wenn auch nur in 2 Versuchen, überhaupt keine Antikörperbildung erhielten, Dautwitz und Landsteiner[16]) stets nur eine solche, die hinter der durch die Injektion der extrahierten Blutreste erzielten erheblich zurückblieb. Man kann daher im Zweifel sein, ob die Blutkörperchenantigene überhaupt in Lösungsmitteln, wie Aether und Benzol löslich sind, oder ob nicht vielmehr die Lösung durch den Wassergehalt vermittelt oder vorgetäuscht wird.*)

[14]) Zentralbl. f. Bakter., Bd. 38 (1905).
[15]) Diese Wochenschr. No. 47 (1907).
[16]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 9, S. 43 (1907).

*) v. Dungern und Coca ziehen auch die Möglichkeit in Betracht, dass bei den Versuchen Bangs und Forssmanns eine Vortäuschung der gelungenen Immunisierung durch normale Hämolysine vorgelegen haben könnte. Demgegenüber bemerkt Forssmann, dass keines der von ihm untersuchten Kaninchen für Rinderblut hämolytisches Serum (geprüft mit 0,5 ccm) hatte. Immerhin ist es nach unserer eigenen Erfahrung kein ganz seltenes Vorkommnis, dass Kaninchensera in etwas höheren Dosen auch Rinderblut zu lösen imstande sind. Es hängt der Nachweis der Hämolyse dabei auch

Was den Wassergehalt des Aethers anlangt, so haben bereits v. Dungern und Coca Einwendungen gemacht. Demgegenüber hat Forssmann auf seine in Gemeinschaft mit Bang erhobenen Befunde hingewiesen, nach denen das eingetrocknete Aetherextrakt auch im wasserfreien Aether löslich ist. Für die Immunisierungsversuche von Dautwitz und Landsteiner, die erheblich stärker ausfielen, wird man aber eine Interferenz des Wassergehaltes, so weit es sich nach der Arbeit beurteilen lässt, vielleicht nicht ausschliessen können. Wenn er aber auch in einem Teil der Bang-Forssmann'schen Versuche keine Rolle spielt, so kann man den Autoren einen Einwand machen, den sie sich selbst bei der Benutzung von Essigäther als Lösungsmittel entgegenhalten mussten. Es kann nämlich ein Irrtum entstehen „durch die äusserst feine Verteilung der unlöslichen Substanz, wodurch deren Abscheidung erschwert wird. Bei der Filtration geht sie durch das Filter und nur durch intensive Zentrifugierung gelingt ihre Abscheidung". Auch Dautwitz und Landsteiner machen in diesem Zusammenhange darauf aufmerksam, dass unter Umständen feine Emulsionen von einer echten Lösung schwer zu unterscheiden sind. Wir müssen den letztgenannten Autoren vollkommen beipflichten, wenn sie die Berechtigung anzweifeln, aus den von Bang und Forssmann beschriebenen „Löslichkeitseigenschaften den Schluss zu ziehen, es seien die immunisierenden Körper lipoidartige". Auch Takaki[19]) hält in einer aus dem Hofmeister'schen Institut hervorgegangenen Arbeit die Lipoidnatur der lysinogenen Substanz durch die von Bang und Forssmann beschriebenen Löslichkeitseigenschaften nicht für erwiesen. Die Immunisierungseffekte, welche Takaki mit den nach

---

offenbar von der Konzentration ab. Bei der Verwendung grosser Serummengen macht sich ja der antagonistische Einfluss des normalen Serums mehr oder weniger störend geltend, und dass das Kaninchenserum normaler Weise Ambozeptoren für Rinderblut enthält, haben erst jüngst Bordet und Gay[17]) durch die Komplettierung der mit inaktivem Kaninchenserum behandelten Rinderblutkörperchen durch Meerschweinchenserum erwiesen. Das Vorhandensein von Normalambozeptoren für Rinderblut im Kaninchenserum ist also zweifellos, sie können nur in dem bereits von Morgenroth[18]) diskutierten Sinne „larviert" sein und dadurch dem Nachweis entgehen. Der geringe Grad der von Bang und Forssmann erhaltenen hämolytischen Titer weist daher um so mehr auf eine äusserst schwache Immunisierung hin. Auch spricht dafür der Umstand, dass die Immunsera der Autoren (soweit sie wenigstens in der Versuchsserie 1 verzeichnet sind) auf Hammelblut ebenso stark wirken, wie auf Rinderblut. Die Wirksamkeit für Hammelblut liegt aber durchaus innerhalb der Grenzen, in denen bereits normales Kaninchenserum Hammelblut löst. Es ist daher schwer verständlich, wieso Bang und Forssmann die Prüfung auf Hammelblut als Hilfsmittel zur Charakterisierung der Immunsera verwenden zu können glauben.

[17]) Ann. Inst. Pasteur T. 22, S. 625 (1908).

[18]) Diese Wochenschr. No. 25 (1902).

[19]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 11, S. 274 (1908).

Bang und Forssmann dargestellten Blutextrakten erzielte, dürften übrigens ebenfalls als recht minimale zu betrachten sein. Man muss daraus wiederum den Schluss ziehen, dass in den zur Immunisierung benutzten Extrakten nur sehr geringe Mengen des Antigens vorhanden waren. Es scheint uns daher das Fehlen der chemischen Eiweissreaktionen auch nicht gegen die Eiweissnatur des Antigens zu sprechen geeignet. Denn, wie bekannt, sind die Immunitätsreaktionen viel empfindlicher, als die chemischen Methoden des Eiweissnachweises, so dass negativer Ausfall der letzteren bei so geringfügiger immunisierender Kraft zu keinerlei Schlussfolgerungen berechtigt. Bemerkenswert ist, dass die Untersuchungen Takakis im Gegensatz zu Bang und Forssmann die Wasserlöslichkeit des Lysinogens ergeben haben. Berücksichtigt man endlich, dass die verschiedensten Stoffe, wie die Erfahrungen der letzten Jahre immer mehr gezeigt haben, durch Lipoide in ihren Löslichkeitsverhältnissen erheblich alteriert werden können, so wird man in der von Bang und Forssmann beschriebenen Aufnahme in Lösungsmitteln noch weniger ein beweiskräftiges Argument gegen die Eiweissnatur der die Antikörperbildung bewirkenden Komponenten erblicken können. In der Tat hat ja bereits Landsteiner[20]) die Möglichkeit diskutiert, dass der Sitz der Rezeptorfunktionen in Verbindungen von Lipoiden mit Eiweissstoffen gelegen sein könnte.

Wenn wir auch selbst durchaus nicht beabsichtigen, uns in dieser ungeklärten Frage nach der einen oder anderen Richtung zu entscheiden, so glaubten wir, auf die Einzelheiten doch etwas näher eingehen zu sollen, weil sie zeigen, dass bereits der Versuch Bangs und Forssmanns, die lysinogene Substanz zu charakterisieren, als wenig glücklich und vorsichtig bezeichnet werden muss. Wichtiger ist für uns die zweite Behauptung der Autoren, dass es ihnen gelungen sei, in den Aether-Benzolextrakten das Antigen ohne jede antikörperbindenden Eigenschaften zu gewinnen. Bei der minimalen immunisierenden Wirkung der Extrakte muss nun der Nachweis bindender Funktionen in vitro von vornherein als recht schwierig betrachtet werden, und man kann eigentlich nur dann einen positiven Ausfall erwarten, wenn man für das Obwalten optimaler Bedingungen und Vermeiden der zahlreichen Fehlerquellen Sorge trägt. Es würde zu weit führen, hier alle in Betracht kommenden Momente aufzuzählen. Nur darauf sei hingewiesen, dass natürlich Bindungszeit und Temperatur mannigfach variiert werden müssen, dass die Eigenschaften der Extrakte, in denen Rezeptoren aufgedeckt werden sollen, genau zu analysieren sind. Der letzte Punkt erscheint von besonderer Wichtigkeit in Anbetracht des Umstandes, dass die Ambozeptorbindung weitgehend von der Beschaffenheit des Milieus abhängig ist, dass es zahlreiche Stoffe gibt, welche die Hämolyse verstärken oder abschwächen (und gerade unter den Lipoiden finden sich solche), dass ferner gerade unter den Lipoidextrakten auch hämolytisch wirkende Agentien vorkommen usw. Natürlich muss die Avidität eine bedeutsame Rolle spielen. Da wir durch die Untersuchungen Morgenroths[21]) und Muirs[22]) wissen, dass ein

[20]) l. c., cf. auch Zentralbl. f. Bakt., Bd. 39 (1905).
[21]) Diese Wochenschr. No. 2 (1903).
[22]) The Lancet (1903).

Uebersprungen der Ambozeptoren von Rezeptor zu Rezeptor möglich ist, so wird dieser Vorgang umso leichter eintreten müssen, je mehr die Avidität der Blutkörperchenrezeptoren diejenige der freien nachzuweisenden Rezeptoren überwiegt. Da es aber nicht unwahrscheinlich erscheint, dass die in die Extrakte übergehenden Rezeptoren durch den Eingriff in ihrer Avidität beeinflusst werden, so ist auch deshalb der negative Ausfall des Bindungsversuches nicht zu verwerten. Vielleicht könnten bei genauer zeitlicher Beobachtung des Eintritts der Hämolyse feinere Ausschläge, die sich sonst dem Nachweise entziehen, aufgedeckt werden. Dürfte auch hiermit die Zahl der Störungen nicht erschöpft sein, so genügt die Aufzählung bereits, um bei Durchsicht des entsprechenden Abschnittes in der Bang-Forssmannschen Arbeit den Eindruck zu gewinnen, dass die Autoren jede Kautele und Kontrolle vermieden haben, die ihnen den Nachweis von ambozeptorenbindenden Funktionen hätte ermöglichen können. Wir wollen und können natürlich nicht sagen, dass die Demonstration von Rezeptoren in ihren Extrakten gelingen musste; die schwache immunisierende Wirkung der Extrakte und der Aviditätsfaktor könnte ja nach unseren Ausführungen das Misslingen des Rezeptornachweises bereits vereiteln. Aber die Versuche Bangs und Forssmanns erlauben überhaupt nicht die geringste Schlussfolgerung, weil sie eben ohne jede Vorsichtsmassregel ausgeführt sind.

Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass die Autoren gezwungen waren, wesentliche Schlussfolgerungen, die sie gezogen hatten, sehr bald selbst als Irrtum zu bezeichnen. Sie glaubten nämlich zu einer Trennung der immunisierenden und ambozeptorbindenden Substanz gelangt zu sein, indem sie bei Behandlung der Benzollösung mit Azeton in dem Niederschlag nur immunisierende, in der Azetonlösung nur antihämolytische Wirkungen nachweisen konnten. Die letzteren haben sie zunächst ohne weiteres auf Ambozeptorbindung bezogen, und erst später haben sie ihre Aufmerksamkeit auf die nicht nur mögliche, sondern bei Lipoidlösungen von vornherein sehr wahrscheinliche Interferenz antikomplementär wirkender Stoffe gelenkt. So mussten sie in der Tat auf das vermeintlich ihnen gelungene Resultat, die ambozeptorbindende Substanz von der immunisierenden getrennt zu haben, verzichten und erkennen, dass die neutralisierende Substanz ihrer Aetherextrakte auf das Komplement und nicht auf den Ambozeptor wirkte. Bei dieser Sachlage ist die von den Autoren der neutralisierenden Substanz zugeschriebene Qualität, „die Hämolyse der Blutkörperchen, aus denen sie herstammt, zu verhindern, und zwar ist diese neutralisierende Wirkung, wenngleich nicht absolut, so doch hervorragend spezifisch", im höchstens Masse befremdend. In diesem Sinne spezifische antikomplementäre Wirkungen sind wohl undenkbar, und es ist wiederum nur ein durch die Arbeitsweise der Autoren bedingter Irrtum, wenn sie glauben, solche beobachtet zu haben. Die Versuche über die Spezifität der neutralisierenden Substanz finden sich nämlich noch in demjenigen Teile der Arbeit, in dem die Wirkung auf den Ambozeptor als Grundlage angenommen ist. Von diesem Standpunkte aus ist ja auch die Untersuchung auf Spezifität nur erklärlich. Die gewünschte Spezifität konnten Bang und Forssmann ohne weiteres feststellen, natürlich ohne jede Kontrolle. So prüften sie einfach den

Aetherextrakt aus Rinderblut auch gegenüber der Hämolyse von Meerschweinchenblut durch Immunambozeptor und Kaninchenkomplement. Die bekannte Tatsache, dass bereits normales Kaninchenserum für Meerschweinchenblut ein Hämolysin enthält, das jedenfalls im Vergleich zu demjenigen für Rinderblut von erheblicher Wirkung ist, scheint ihnen nicht bekannt gewesen zu sein. Die beiden benutzten hämolytischen Systeme können daher gar nicht mit einander verglichen werden; denn es wäre ein sonderbarer Glückszufall, wenn die Autoren, die in beiden Fällen die nämliche Menge des Kaninchenserums als Komplement benutzten, damit gerade gleich starke hämolytische Wirkungen getroffen hätten. Vielleicht ist ihnen aber in diesem Versuche gerade der Nachweis von Ambozeptorbindungsvermögen gelungen. Für uns ist die Frage von untergeordneter Bedeutung, da eben auch dieses Versuchsfragment jeder Beweiskraft ermangelt. Es gibt sich jedenfalls für die Versuche mit Aetherextrakten der von Bang und Forssmann selbst erkannte Einwand, dass bei den minimalen Quantitäten, welche erfahrungsmässig Hämolysinbildung auslösen können, „doch kleine Mengen der fixierenden Substanz in der Aufschwemmung vorhanden gewesen und nur wegen der grossen Menge neutralisierender Substanz unserer Aufmerksamkeit entgangen seien".

Als diskutabel in dem von Bang und Forssmann gewollten Sinne kann daher aus diesem 33 Seiten umfassenden Teil der Arbeit nur ein einziger Versuch erscheinen (Versuchsserie 3, S. 263), den die Autoren daher auch als „besonders beweisend" betrachten. Wir müssen uns also diesen experimentellen Treffer etwas näher ansehen. Es handelt sich hier um eine aus Aetherextrakt gewonnene Benzollösung, die durch Azetonbehandlung in zwei Fraktionen zerlegt wurde. Der azetonlösliche Teil wirkte antikomplementär und war nicht befähigt, Hämolysinbildung hervorzurufen, besass also keine irgendwie bemerkenswerten Eigenschaften. Die in Azeton unlösliche Fraktion bewirkte dagegen Hämolysinbildung, ohne dass es den Autoren gelang, antihämolytische Eigenschaften nachzuweisen. Die Autoren müssen wirklich in ihren Ansprüchen sehr bescheiden sein, wenn sie das für eine Beobachtung von „hervorragender Bedeutung" halten. Der Immunisierungseffekt war nämlich derart, dass nach einmaliger Injektion 0,4 ccm des „Immun"-serums im Verein mit 0,4 ccm Normalkaninchenserums partielle Hämolyse (++ = kräftige Hämolyse der Autoren) bewirkte, nach nochmaliger Injektion wurde durch die gleichen Serummengen totale Hämolyse erzielt. Daraus kann man mit Wahrscheinlichkeit schliessen, dass die in Azeton unlösliche Fraktion Spuren von Rezeptoren enthielt — aber eben nur minimale Spuren. Zum Rezetorennachweis in vitro benutzten Bang und Forssmann $^1/_9$ der erstmalig injizierten Menge, ca. $^1/_{18}$ der insgesamt einverleibten. Methodisch arbeiteten sie ohne jede Berücksichtigung der oben skizzierten Möglichkeiten störender Interferenz, ohne Beobachtung des zeitlichen Verlaufes, ohne Kontrolierung der Fraktion auf hämolytische oder Hämolyse befördernde Wirkung, und der

negative Ausfall macht sie glauben, dass ihnen der Umsturz einer allgemein anerkannten Auffassung gelungen sei!

Indessen haben sich Bang und Forssmann des Erfolges anscheinend selbst nicht so sicher gefühlt. Sie haben nach anderen Beweismitteln für die Verschiedenheit der immunisierenden von der fixierenden Substanz gesucht, und damit kommen wir zur Besprechung des zweiten Teiles ihrer experimentellen Arbeit, der Versuche über das Bindungsvermögen der Stromata. Die Autoren geben hier an, dass Stromata durch 2 (!) Minuten langes Kochen die Fähigkeit, Ambozeptoren zu binden verlieren, aber noch immunisierend wirken. Wenn man sieht, dass die erhaltenen Antisera (auch bei Injektion nicht erhitzter Stromata) erst in den Mengen von 0,5 ccm unter Zusatz von 0,5 ccm Normalkaninchenserums vollständige Hämolyse ergaben, obwohl die injizierten Stromamengen nach den Zahlenangaben der Autoren etwa 4—6 ccm Blut entsprochen haben dürften, so muss man freilich annehmen, dass ihre Stromata die Rezeptoren bereits von vornherein in sehr erheblichem Masse verloren haben. Dass dann in den wiederum ohne alle Kautelen, wenn auch etwas vorsichtiger, angestellten Bindungsversuchen der Rezeptornachweis mit erhitzten Stromata nicht gelang, ist ohne Bedeutung, da ja durch das Erhitzen ein Teil der geringen Rezeptormenge zerstört sein, die eingetretene Koagulation das Herantreten der Ambozeptoren vereiteln, und möglicher Weise auch eine andersartige hämolytische Wirkung Fehlen von Rezeptoren vortäuschen kann. Dass in Wirklichkeit und im Gegensatz zu den Angaben der Autoren auch viel längere Zeit erhitzte Stromata ausgesprochenes Ambozeptorbindungsvermögen besitzen, ist bereits früher von autoritativer Seite festgestellt worden.

Muir und Fergusson[22*]) haben nämlich in einer eingehenden Studie die sich mit der Resistenz der Blutkörperchenrezeptoren beschäftigt, den Nachweis geführt, dass nach dem Erhitzen der Stromata auf 100° noch eine erhebliche Quote ambozeptorbindenden Vermögens erhalten bleibt. Der eine von uns (S. l. c.) hat diese Differenz der Ergebnisse auf die Verschiedenheit der Methoden zurückzuführen gesucht. Muir und Fergusson haben nämlich im Gegensatz zu Bang und Forssmann die Rezeptoren durch das nach der Ambozeptorbindung manifest werdende Komplementverankerungsvermögen aufgeweckt.

Man hat daher begreiflicher Weise in Lund den Wunsch gehabt, die Grundlage der Muir-Fergussonschen Methodik als irrig zu erweisen, und Forssmann[23]) hat sich noch einmal mit der Frage etwas näher beschäftigt. Die Arbeit, welche daraus resultierte, gelangt nun in der Tat dazu, den von Muir und Fergusson erhaltenen Resultaten jeden Wert abzusprechen, weil, wie Forssmann entdeckt zu haben glaubt, Stromata bereits an und für sich Komplement absorbieren und daher die Methodik nicht beweiskräftig

---

[22*]) Journ. of Path. and Bact., Bd. 11, S. 84 (1906).

[23]) J. Forssmann: Das Bindungsvermögen der Stromata. Bioch. Zeitschr., Bd. 15, S. 19 (1908).

sei. Nun, die Entdeckung der Komplementabsorption durch Stromata ist 5 Jahre vor Forssmann gemacht und veröffentlicht worden, und zwar von ——— Muir[24]), denselben, gegen den jetzt Forssmann diesen Umstand als unberücksichtigte Fehlerquelle geltend machen zu können glaubt!

Wir können darauf verzichten, die betreffende Arbeit Forssmanns näher zu analysieren, da bereits Muir[25]) angesichts des gegen seine Methodik gerichteten Angriffs die Frage experimentell wieder aufgenommen hat. In dem soeben erschienenen Bericht, der sich auf äusserst exakte und quantitative Versuchsreihen gründet, schliesst Muir:

„Als allgemeines Resultat ergibt sich demnach, dass sowohl durch die direkte Methode (Bindung des Immunkörpers) als auch durch die indirekte Methode (Fixierung des Komplements durch Vermittlung des Immunkörpers) das Vorhandensein der spezifischen Repeztoren in den Stromata der gelösten Blutkörperchen nach 40 Minuten langem Erhitzen auf 100° leicht und einfach nachzuweisen ist. In der Komplementbindungsmethode mit den nötigen Kontrollen besitzen wir eine zuverlässige und sogar die beste Methode zum Nachweis der spezifischen Rezeptoren".

Die unter allen Kautelen vorgenommene Nachprüfung an massgebender und über grösste experimentelle Erfahrung auf diesem Gebiete verfügender Stelle hat also bereits zu einem Ergebnis geführt, welches den von Bang und Forssmann erhobenen Befunden diametral entgegengesetzt ist. Man muss dabei noch die Tatsache berücksichtigen, dass Muir bereits mit einer Menge von 40 Minuten lang auf 100° erhitzten Stromata, welche 0,05 ccm Blut entsprach, Rezeptoren mit Leichtigkeit nachweisen konnte, während dies Forssmann bereits bei nicht erhitzten Stromata, in Mengen, welche 1,5 ccm Blut — also dem 30 fachen Multiplum — entsprachen, in der Mehrzahl der Fälle nicht oder nur in ausserordentlich schwachem Grade gelang. Auch wird von Muir hervorgehoben, dass das Ambozeptorbindungsvermögen der erhitzten Stromata gesteigert wird, wenn man das durch Zentrifugieren gewonnene Sediment sorgfältig verreibt. Jedenfalls ist wiederum unverkennbar, dass man in Glasgow vorläufig in diesen Fragen besser zu arbeiten versteht, als in Lund.

Stehen also einerseits den von Bang und Forssmann erhobenen Befunden die von Muir wiederholt präzisierten tatsächlichen Verhältnisse gegenüber, so müssen wir andererseits noch einmal darauf hinweisen, dass, wie bereits durch den einen von uns (S.) geltend gemacht wurde, beim Immunisierungsprozess durch die andersartigen Verhältnisse in vivo ein Aufschliessen der im Bindungsversuch nicht zugänglichen Rezeptoren bewirkt werden kann.

---

[24]) l. c.
[25]) Biochem. Zeitschr. Bd. 21, S. 500 (1909).

Den letztgenannten Einwendungen gegenüber haben auch Bang und Forssmann die Waffen strecken müssen. Zwar scheint Forssmann irrtümlich eine Verminderung ihrer Beweiskraft darin erblicken zu dürfen, dass sich „Sachs in ein Gebiet zurückzieht, wo Beweise weder für noch gegen kaum zu erbringen sind, und dies nur, um die Ehrlichsche Theorie zu retten". Es scheint uns aber beinahe, dass derjenige, welcher eine experimentell wohl fundierte und durchaus dem allgemeinen Verständnis entsprechende Auffassung widerlegen will, zwingende Argumente dagegen zu erbringen hat. Oder fühlen sich die Autoren ihrerseits berechtigt, höchst zweideutige Versuche in dem von ihnen gewollten Sinne auszulegen, „nur, um die Ehrlichsche Theorie" als irrig zu charakterisieren? Denn die Zweideutigkeit ihrer Versuche geben sie zu: Forssmann meint: „ohne Zweifel eine Möglichkeit, die man nicht bestreiten kann", und Bang und Forssmann sagen neuerdings: „Ein derartiger Einwand lässt sich selbstverständlich weder direkt beweisen noch widerlegen."

Also mussten neue Feldzugspläne geschmiedet werden. Wenn es gelänge, Blutkörperchen oder Stromata so zu verändern, dass sie noch Ambozeptoren binden, aber sie nicht mehr im Tierkörper auszulösen vermögen, dann käme ja der oben erörterte Einwand nicht mehr in Betracht, und die Anschauung von der Identität der die Antikörperbildung und -bindung bewirkenden Komponente wäre niedergeschlagen. Als Forssmann (l. c.) an die Ausführung dieses Planes heranging, scheint ihm noch nicht bekannt gewesen zu sein, dass Bruck (l. c.) in Wassermanns Laboratorium bereits einige Jahre früher zu dem von ihm ersehnten Versuchsergebnis gelangt war. Wir haben die Versuche Brucks bereits erwähnt und erinnern daran, dass nach Brucks eigener Deutung auch die Darstellung nur antikörperbindender Antigenmodifikationen in keiner Weise gegen die Seitenkettentheorie zu sprechen geeignet ist. Denn zur Antikörperbildung sind eben zwei Faktoren erforderlich, die spezifische Bindung und das Reizmoment.

Immerhin musste es aber als ein interessantes Problem betrachtet werden, Blutkörperchenantigene so zu verändern, dass sie nur Ambozeptoren binden, sie aber nicht mehr auszulösen imstande sind. Die einwandfreie Demonstration dieser Tatsache wäre freilich nur ein Beweis für die Interferenz eines unbekannten Momentes bei der Ambozeptorbildung und würde nicht das geringste gegen die wesentliche Rolle der ambozeptorbindenden Rezeptoren auszusagen geeignet sein. Wenn wir daher trotzdem auch diese Arbeit Forssmanns kritisch beleuchten, so geschieht es deshalb, weil sie in ganz besonderem Masse, man kann sagen, naiv in den Schlussfolgerungen, völlig unzulänglich in Technik und Methodik ist und dabei den Lesern dieser Wochenschrift durch Bang und Forssmann als „bindende Beweisführung" vorgetragen wurde. Forssmann hat stromahaltige Kollodiumkapseln in die Bauchhöhle von Kaninchen eingeschlossen und in einigen Fällen einen Kapselrückstand erhalten, durch den er antihämolytische Wirkungen eintreten sah, nach dessen Injektion er aber Hämolysine nicht nachweisen konnte. Um dieses Resultat zu erhalten, war erforderlich, dass der Kapselinhalt infiziert war, und auch dann gelang es Forssmann nur in 7 Fällen, Kapselrückstände von obigen Eigenschaften, meist nach mehrmonatigem Aufenthalt in der Bauchhöhle, zu erhalten, die ihm von so grossem

Interesse erscheinen. Forssmann bringt aber in Wirklichkeit weder für die eine, noch für die andere von ihm beschriebene Qualität des Kapselinhaltes einen irgendwie stichhaltigen Beweis.

Was zunächst das Fehlen der immunisierenden Wirkung anlangt, so hat Forssmann den verunreinigten Kapselinhalt injiziert, ohne die geringste Spur Hämolysin zu bekommen. Er hat dabei offenbar inaktiviertes Serum der behandelten Tiere mit normalem Kaninchenserum gemischt. Die Protokolle dieser Versuche sind leider nicht angeführt. Aber man wird sicherlich nicht fehlgehen in der Annahme, dass nicht einmal eine Prüfung der Sera auf larvierte Ambozeptoren stattgefunden hat. Es handelt sich hierbei um den wichtigen, zuerst von Morgenroth (l. c.) eruierten Umstand, dass Ambozeptoren durch das gleichzeitige Vorhandensein antikomplementär wirkender Stoffe dem Nachweise entgehen können. So ist es z. B. Morgenroth erst durch den Bindungsversuch gelungen, die nach Injektion von Ziegenserum entstehenden hämolytischen Ambozeptoren aufzudecken. Die neueren Erfahrungen über Komplementbindung haben zudem gezeigt, dass die Gefahr dieser Quelle der Störung sehr oft gegeben sein kann. In den Forssmannschen Versuchen waren die Bedingungen dazu sicherlich vorhanden. Die Blutentnahme erfolgte, soweit man es beurteilen kann, nach 7 Tagen, also zu einer Zeit, zu der erfahrungsgemäss noch Antigen vorhanden sein kann, und ausserdem ist ja infizierter Kapselinhalt injiziert worden, so dass Gelegenheit zur Bildung verschiedener Antikörper gegeben war, von denen der eine den anderen larvieren konnte. Wir sind natürlich weit entfernt, zu behaupten, dass in den von Forssmann untersuchten Seris Ambozeptoren vorhanden waren, es kommt uns vielmehr lediglich auf die Feststellung an, dass Forssmann darauf verzichtet hat, die dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft entsprechenden Methoden in Anwendung zu bringen. Es ist auch verwunderlich, dass Forssmann nicht „die geringste Spur Hämolysin“ erhalten hat, da 6 von den 7 in Betracht kommenden Versuchen sich auf Hammelblut beziehen und das Kaninchenserum bereits normalerweise einen nicht unerheblichen Gehalt an Hämolysinen für diese Blutart besitzt, wenn er auch erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist.

Aber, wie gesagt, es ist, wenn auch nicht bewiesen, so doch möglich, dass der Kapselinhalt nicht immunisierend gewirkt hat. Denn es wäre nicht wunderbar, wenn das in der Bauchhöhle gelegene und infizierte Antigen zur Unkenntlichkeit verändert wäre. Der Beweis des Vorhandenseins von Rezeptoren durch den Bindungsversuch ist nämlich in der Forssmannschen Arbeit gar nicht erbracht, wenn sich auch ihr Verfasser in anderem Glauben befindet. Auf die nähere Analyse des Versuchsprotokolles einzugehen, können wir verzichten, da jede Kontrolle über die Spezifität der Wirkung, das wichtigste Kriterium für eine echte Rezeptor-Ambozeptor-Bindung fehlt. Dass die Ambozeptorbindung eine unspezifische sein kann, darauf hat schon v. Liebermann (l. c.) aufmerksam gemacht, unter Hinweis, dass man in der Arbeit nichts findet, was die Unhaltbarkeit dieser Annahme beweisen würde. Man muss zudem in Erwägung ziehen, dass es sich hier um ein gänzlich undefinierbares Gemisch von Stromataresten, Bakterien, bakteriellen Stoffen und anderen Verunreinigungen han-

delt, wobei schon durch die Reaktion (Alkali, Säure) antihämolytische Wirkungen bedingt sein können. Nach allen Erfahrungen ist von vornherein anzunehmen, dass derartige Gemische nicht indifferent für die Hämolyse sind, und Forssmann will aus derartigen Versuchen die schwerwiegendsten Schlussfolgerungen ziehen, ohne sich auch nur um die Anführung primitivster Kontrollen zu bemühen!

Bang und Forssmann werden inzwischen wohl schon zur Vorsicht gemahnt sein durch die von v. Szily[26]) gegebene Aufklärung der Versuche Cocas[27]), welche sie natürlich schon zur Stütze ihrer Auffassung herangezogen haben. Coca hat nämlich beschrieben, dass mit Osmiumsäure behandelte Blutkörperchen Ambozeptoren binden, ohne als Antigene zu wirken, in der Tat ein vollständiges Analogon zu den besprochenen Befunden Forssmanns, von denen es sich nur durch die klare, leicht reproduzierbare Versuchsanordnung unterscheidet. Im hiesigen Institut hat daher v. Szily die Cocaschen Versuche nachgeprüft und dabei festgestellt, dass die Osmiumsäure sowohl das Ambozeptorbindungsvermögen als auch die immunisierende Wirkung der roten Blutkörperchen in gleicher Weise vernichtet, dagegen ihnen die neue Eigenschaft eines die Spezifität entbehrenden Adsorptionsvermögens für Ambozeptoren verleiht. Dass man mit der hier deutlich charakterisierbaren Quelle der Täuschung auch bei ähnlichen Versuchsergebnissen, und besonders denjenigen Forssmanns rechnen muss, darauf hat bereits v. Szily hingewiesen. Uebrigens hat Coca aus seinen Ergebnissen Schlussfolgerungen nach Art von Bang und Forssmann nicht gezogen. Die durchaus sachgemässe Ueberlegung, dass „es ja vollkommen unerklärlich wäre, wie eine Substanz, der jede Beziehung zum Antikörper fehlt, einen Antikörper hervorrufen sollte, der zu einer zweiten Substanz eine ganz spezifische Beziehung besitzt", war für ihn hinreichend; Bang und Forssmann finden „mirabile dictu".

Nachdem sich aus den eigenen experimentellen Arbeiten von Bang und Forssmann das Fehlen irgend eines auch nur einigermassen stichhaltigen Einwandes gegen die Seitenkettentheorie ergeben hat, bleiben uns nur noch zwei von den Autoren angeführte Arbeiten zu erwähnen. Die eine ist die schon oft erörterte von Friedberger und Moreschi[28]). Diese Autoren hatten durch Immunisierung mit gewissen Typhusstämmen Antisera erhalten, von denen einzelne Fraktionen auch auf einen anderen Stamm wirkten, ohne von dem zur Gewinnung des Antiserums benutzten Stamm absorbiert zu werden. Hatten schon Meinicke, Jaffé und Fleming[29]) hierzu auf den Aviditätsfaktor aufmerksam gemacht, der allein bereits hinreicht, um das Resultat zu erklären, so wird die Bedeutung der Avidität von Rezeptoren einerseits, von Antikörpern andererseits für den Erfolg des Bindungsversuches durch die um-

[26]) Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 3, S. 451 (1909).
[27]) Bioch. Zeitschr. Bd. 14, S. 125 (1908).
[28]) Berl. klin. Wochenschr. No. 45 (1905).
[29]) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52 (1906).

fangreichen Studien P. Th. Müllers[30]) so deutlich demonstriert, dass es sich erübrigt, näher auf den Umstand einzugehen, dass die von Friedberger und Moreschi erhobenen Befunde, nicht im Sinne einer Differenzierung von antikörperbildenden und -bindenden Gruppen zu sprechen geeignet sind.

Die zweite von Bang und Forssmann zitierte Arbeit betrifft einen von Haendel[31]) neuerdings analysierten atypischen Cholerastamm „Ostpreussen". Bang und Forssmann berichten übrigens fälschlich, dass es sich um einen Stamm handelte, „welcher gar keine Antikörperbildung hervorzurufen vermochte", während es bei Haendel heisst: „Cholera Ostpreussen vermag zwar Antikörper wie andere Cholerakulturen zu binden, besitzt aber eine nur ausserordentlich geringe Fähigkeit, im Tierkörper Antikörper zu erzeugen." Der Stamm erzeugte also Antikörper nur in schwächerem Masse und nach längerer Behandlung als andere Cholerastämme. Was das Bindungsvermögen anlangt, so wies der Stamm gegenüber bakteriolytischen Ambozeptoren immerhin eine nur relativ geringe Wirkung auf. Haendel selbst ist weit entfernt, aus diesem Verhalten einen Schluss gegen die Ehrlichsche Theorie zu ziehen, indem er, wie auch wir dies schon erörtert haben, auf die Anschauung verweist, „dass die Bindung der haptophoren Rezeptorgruppe an die Körperzelle — allerdings das erste Erfordernis für die Auslösung von Antikörpern — hierzu allein nicht genügt, sondern dass neben dieser Bindung noch eine bestimmte Reizwirkung ausgeübt werden muss". Die Literatur versagt also Bang und Forssmann jedes Hilfsmittel für ihren Kampf, und das Waffenmaterial, das sie sich selbst bereitet haben, schmilzt, wie wir gesehen haben, unter dem Schein einer auf der Basis des experimentellen Tatsachenmateriales stehenden kritischen Beleuchtung in nichts zusammen. Wir glauben in der Tat gezeigt zu haben, dass die experimentellen Untersuchungen der Autoren, welche ihnen als wesentliches Fundament ihres Angriffes dienen, nicht nur für die theoretische Auffassung ohne jede Bedeutung sind, sondern auch so unzulänglich und wenig kontrolliert, dass sie zu einem grossen Teile nicht einmal als eine Bereicherung unserer Kenntnisse betrachtet werden können. Sieht man aber selbst von den zahlreichen skizzierten versuchsmethodischen Mängeln ab, so muss man der Willkür der Deduktionen doch das vorhandene Tatsachenmaterial entgegenhalten, wie auch Landsteiner[32]) jüngst bei einer Besprechung der Bang-Forssmannschen Arbeiten zu dem Schlusse gelangt: „Die Ansicht, dass Antikörper nur auf ihre Antigene oder mit diesen chemisch nahe verwandten Substanzen einwirken, ist aber abgesehen von jeder Hypothese durch soviele Tatsachen belegt

[30]) Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, S. 217 (1909), cf. auch: Arch. f. Hyg., Bd. 64, S. 62 (1907), Zentralbl. f. Bakt., Bd. 46, S. 248 (1908).

[31]) Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamte, Bd. 30, S. 363 (1909).

[32]) Handbuch der Biochemie (Oppenheimer), Bd. 2, I. Hälfte, S. 523 (1909).

und das Gegenteil wäre so merkwürdig, dass man eine scheinbare Ausnahme von diesem Prinzip zunächst auf irgend eine andere Weise zu erklären versuchen sollte."

Nach diesem nicht sehr erfreulichen, aber bei der irrtümlichen Auffassung von Bang und Forssmann notwendigen Einblick in ihr ureigenes Gebiet wollen wir nicht schliessen, ohne darauf hinzuweisen, dass die Autoren noch ein paar andere, die Seitenkettentheorie berührende Punkte auf Grund einiger Literaturstudien der Kritik unterziehen. Wir erfahren hier, dass die Antikörpersekretion zuweilen solche Dimensionen annimmt, dass man mit der einfachen Annahme einer Hyperregeneration nicht auskommen dürfte. Nun, Bang und Forssmann zitieren ja selbst, dass Ehrlich und Morgenroth (l. c.) bereits frühzeitig an besondere Zellreize gedacht haben, und wenn sie trotzdem noch ausführlich über die Regeneration diskutieren zu müssen glauben und nicht recht zufrieden zu sein scheinen, dass sich „nach und nach diese neue Hilfshypothese in der Seitenkettentheorie eingebürgert hat", so verkennen sie eben das Wesentliche der als Seitenkettentheorie zusammengefassten Anschauungen. Es ist im übrigen vollkommen müssig, hier Parallelen zu ziehen, und z. B. eine Hyperregeneration von der Grösse als „etwas in der Pathologie ganz Unerhörtes" zu bezeichnen. Die Antikörperbildung ist eben in ihrer Zweckmässigkeit und Spezifität bereits als Erscheinung „etwas in der Pathologie ganz Unerhörtes" gewesen, und der Seitenkettentheorie ist es zum ersten und auch heute noch einzigen Male gelungen, das Dunkel dieser merkwürdigsten Reaktionsfähigkeit des Organismus einigermassen dem Verständnis zugänglich zu machen. Dabei ist es aber von unwesentlicher Bedeutung, wie man sich den Weg der Antikörper von der Zelle ins Blut vorstellt. Wichtig ist nur, dass die Seitenkettentheorie den Mechanismus als einen zellularen Prozess gedeutet hat, der zum schliesslichen Uebertritt (Sekretion) der Antikörper ins Blutplasma führt, und dass durch die Annahme ihrer Wirkung auf die die Antigenbindung vermittelnden haptophoren Gruppen das Verständnis ihrer Spezifität und Funktion geebnet wird. Nur aus der Spezifität der Antikörperwirkung ergibt sich die Notwendigkeit, einen spezifischen Einfluss der Antigene auf die Zellen anzunehmen, den die Seitenkettentheorie in der Besetzung der bindenden Rezeptoren erblickt, und der es zur Folge hat, dass die zelluläre Tätigkeit gerade diejenigen Rezeptoren neu bildet, die durch die Antigenbindung ausser Funktion gesetzt wurden. Ob dieser indirekt verursachte Reiz aber ausreichend ist, um eine so übermässige Arbeitsleistung von sekretorischem Charakter zu veranlassen, oder ob dazu noch direkt wirkende Reize erforderlich sind, ist eine Frage von untergeordneter Bedeutung. In funktioneller Hinsicht wird aber die Konzeption der spezifischen Bindung dadurch von Bedeutung, dass sie die Wirkung der Antikörper auf ein allgemeines pharmakodynamisches Prinzip zurückführt, indem sich nach der Seitenkettentheorie die Antikörperbildung als nichts anderes darstellt, als eine Umänderung der distributiven Verhältnisse des Organismus, die bei einer Giftwirkung der Antigene im höchsten Masse zweckmässig ist. Nach alledem hätte sich dieser Teil der Bang-Forssmannschen Aus-

führungen bei einiger Durchsicht der einschlägigen Literatur wohl erübrigen lassen.

Der andere Punkt, mit dem sich Bang und Forssmann beschäftigen, betrifft die Frage, ob das Antitoxin mit den Zellrezeptoren identisch ist. Die Beantwortung dieser Frage ist bei der mangelhaften Kenntnis der chemischen Individualität der Antitoxine natürlich nur im funktionellen Sinne möglich, und in diesem Sinne wird sie bekanntlich von der Seitenkettentheorie bejaht. Bang und Forssmann beschäftigen sich, um diese Anschauung zu widerlegen, lediglich mit dem bekannten Versuch von Wassermann und Takaki, der die Neutralisation des Tetanustoxins durch Gehirnmasse betrifft. Die Kritik der Autoren stützt sich auf zwei Arbeiten, diejenige von Landsteiner-Botteri[33]) und Takaki[34]). Landsteiner und Botteri haben gezeigt, dass Tetanustoxin durch Lipoide und besonders das Protagon entgiftet werden kann. Wenn Bang und Forssmann berichten, dass nach Landsteiner und Botteri der Tetanustoxin neutralisierende Körper des Gehirnes Protagon darstellt, so ist das eine nicht ganz richtige Wiedergabe. Landsteiner und Botteri berücksichtigen vielmehr den Umstand, dass die Lipoide im Gewebe des Nervensystems nicht als solche vorhanden sind, vielmehr „wahrscheinlich in irgend einer Art von Verbindung mit den übrigen Bestandteilen die Zellsubstanz mitkonstituieren. Es wäre danach anzunehmen, dass die Zusammensetzung der Nervensubstanz aus fettreichen Lipoidproteinverbindungen für die Affinität zum Toxin massgebend ist.“ Wenn man aber auch zugibt, dass unspezifische Lipoidwirkungen bei der antitoxischen Funktion des Gehirnes interferieren können, so schliesst das doch keineswegs aus, dass die antitoxische Funktion bei der nativen Gehirnmasse wesentlich durch Rezeptoren im Sinne Wassermanns bedingt ist. Uns selbst ist es schwer verständlich, wie man überhaupt aus dem Umstande, dass man aus dem Gehirn Lipoide von antitoxischer Funktion darstellen kann, also aus einer formalen Analogie der Wirkung auf eine Identifizierung mit der Funktion des Ausgangsmaterials schliessen kann. Man könnte mit demselben Rechte folgern, dass die Hämolysine des Blutserums, aus dem man bekanntlich Seifenmengen von erheblicher hämolytischer Wirkung gewinnen kann, Seifen sind.

Dass Bang und Forssmann als weitere Arbeit auf diesem Gebiete diejenige K. Takakis als vollgültigen Beweis gegen die Ansicht Wassermanns zitieren, ist recht merkwürdig und die Art, wie es geschieht, wohl nur auf eine mangelhafte Kenntnis des Originals zurückzuführen. Takaki hat nämlich nachgewiesen, dass Cerebron Tetanustoxin entgiftet. Bang und Forssmann halten es für wichtig, zu bemerken, dass es „eben Takaki“ ist, „welcher mit Wassermann die giftbindende Fähigkeit des Gehirns fand“. Dieser überflüssige Zusatz soll vielleicht die Sensation ihrer Kritik etwas steigern. Die Autoren sind aber auch in dieser Folgerung, wie in vielen anderen, etwas unvorsichtig gewesen. Denn der Verfasser bemerkt in den ersten Zeilen der Arbeit, um die es sich hier handelt, dass Was-

[33]) Zentralbl. f. Bakt., Bd. 42, S. 562 (1906).
[34]) Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 11, S. 288 (1908).

sermanns Mitarbeiter T. Takaki hiess, wohl um den Unterschied zu seiner Person (K. Takaki) kenntlich zu machen. Im übrigen sind aber die Angaben von Bang und Forssmann, dass K. Takaki die giftbindende Fähigkeit des Gehirnes mit derjenigen des Zerebrons identifizierte, so falsch, dass die Einschiebung des Wortes „nicht" den Sachverhalt weit richtiger wiedergeben würde. In Wirklichkeit hat nämlich Takaki in Bestätigung der älteren Angaben von Dönitz gefunden, dass die graue Hirnsubstanz weit stärker Tetanustoxin bindet als die weisse. Da nun aber die Zerebroside vorwiegend in der weissen Substanz vorkommen, schliesst Takaki mit Recht — wir zitieren wörtlich: „ich bin daher geneigt, anzunehmen, dass die Wirksamkeit der grauen Substanz von anderen Momenten als dem Vorhandensein von Zerebrosiden abhängt". Die giftbindende Wirkung der weissen Substanz bezieht Takaki zwar grossenteils auf den Gehalt an Zerebron. Er fährt aber am Schlusse der Arbeit — wiederum wörtliches Zitat — fort: „Doch ist nicht ausgeschlossen, dass sie im frischen Zustande noch andere antitoxische Stoffe enthält, die bei der Extraktion zerstört werden. Da die graue Substanz, obgleich sehr arm an Zerebrosiden, noch stärker giftbindend wirkt als die weisse, muss sie noch unbekannte, in gleichem Sinne wirksame Stoffe enthalten." Und diese Ausführungen werden von Bang und Forssmann als zwingender Beweis für die Identität des Zerebrons mit der giftbindenden Substanz des Gehirns wiedergegeben! Wir begnügen uns damit, auf die von Bang und Forssmann angeführten Punkte einzugehen, da das über den Wassermannschen Versuch vorliegende Material erst kürzlich durch den einen von uns [S. [35])] erörtert worden ist. Wir können aber nicht verschweigen, dass bei einer nicht auf eigener experimenteller Arbeit, sondern nur auf Literaturstudien basierenden Kritik, wie sie hier Bang und Forssmann üben, die einseitige Auswahl des Materials besonders befremdend erscheinen muss. Man wird zwar nicht fehl gehen in der Annahme, dass den Autoren z. B. die Arbeiten von Marie und Tiffeneau[36]) unbekannt waren, dann ist wohl aber die unzureichende Umschau, die sie gehalten waren, ein Grund genug, der sie sie etwas mehr Zurückhaltung hätte mahnen sollen. Die Arbeiten von Marie und Tiffeneau sind in den Annales de l'Institut Pasteur, April und August 1908 erschienen. Ihr Inhalt gibt ganz im Gegensatz zu den erörterten Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass das Neutralisationsvermögen des Gehirns im wesentlichen (9/10) eiweissartigen thermolabilen Komponenten zukommt. Den geringen thermostabilen Rest beziehen Marie und Tiffeneau auf das Protagon, dessen Wirkung sie übrigens geneigt sind, im Sinne einer Zerstörung aufzufassen, während sie den albuminoiden Stoffen auf Grund mannigfacher Belege eine neutralisierende Funktion zuschreiben. Nach diesen neuesten Untersuchungen erscheint also die Rolle der Lipoide in der Frage

[35]) Handbuch der Biochemie (Oppenheimer), Bd. 2, I. Hälfte, S. 275 (1909).

[36]) Ann. Inst. Pasteur T. 22, S. 289 u. 644 (1908).

der Toxinbindung durch Gehirn eine sehr geringe zu sein, und die erwähnten Einwände sind umso weniger geeignet, eine Divergenz zwischen der Seitenkettentheorie und den tatsächlichen Verhältnissen zu konstruieren [37]).

Schliesslich müssen wir daran erinnern, dass der Wassermann-Takakische Versuch zwar der erste Beweis gewesen, aber durchaus nicht, wie Bang und Forssmann meinen, der einzige Beweis für die Anschauung, dass Antitoxine und Zellrezeptoren gleichsinnig wirken, geblieben ist. Die Einführung des Reagensglasversuches in die Immunitätsforschung hat das Studium in dieser Richtung wesentlich gefördert und die Versuchsbedingungen zugleich übersichtlicher gestaltet. Die zahlreichen Erfahrungen über spezifisch wirkende normale und immunisatorisch erzeugbare Zellgifte haben das Beweismaterial ganz erheblich gehäuft und immer von Neuem den engen Parallelismus zwischen Empfindlichkeit und Bindungsvermögen einerseits, zwischen Bindungsvermögen und antitoxischer Funktion andererseits dargetan. Man vermisst bei Bang und Forssmann jeden Hinweis darauf, der allerdings ihrer Kritik nicht sehr zuträglich gewesen wäre.

---

[37]) Gegnüber den von Marie und Tiffeneau gezogenen Schlussfolgerungen haben übrigens Landsteiner und Raubitschek [Biochemische Zeitschrift, Bd. 15, S. 38 (1909)] Bedenken geäussert, diese Autoren finden es schwer begreiflich, dass Marie und Tiffeneau einen Zusammenhang mit dem Protagon einfach ablehnen, obwohl dieser Stoff gerade nachweislich im Gehirn vorkommt. Ganz abgesehen davon aber, dass Marie und Tiffeneau im Gegensatz zu Landsteiner und Botteri die antitoxische Wirkung des Protagons nur von relativ untergeordneter Bedeutung fanden, so würde es dieser Art der Schlussfolgerung durchaus entsprechen, wollte man, um nocheinmal auf den bereits berührten Vergleich zurückzukommen, die hämolytische Wirkung der Blutsera auf deren Seifengehalt beziehen. Die Vermutung von Marie und Tiffeneau, dass das Protagon Toxin zerstöre, scheint uns auch nicht durch den von Landsteiner und Raubitschek angeführten Umstand unhaltbar zu werden, dass mit Toxin beladenes Protagon Tiere töten kann. Denn das Protagon könnte ja in doppelter Weise wirken, indem es einmal das Toxin entgiftet (Zerstörung?), dann aber auch adsorptiv wirkt, ohne es zu neutralisieren. Dass die Mischungen giftiger sind, als die vom Protagon abfiltrierten Lösungen würde sich dann auch ohne weiteres erklären. Im übrigen aber geben Landsteiner und Raubitschek auch von ihrem Standpunkte aus zu, dass ein identisches Verhalten von Hirnsubstanz und daraus extrahiertem Protagon gar nicht zu erwarten ist. Nach ihrer Ansicht muss die Art der Bindung des Protagons an Eiweissstoffe von wesentlicher Bedeutung sein. Die von Landsteiner vertretene Anschauung, dass es sich um Lipoideiweissverbindungen handele, ist auch von Marie und Tiffeneau in Betracht gezogen worden. Man muss dabei nur nach ihren Untersuchungen der Eiweisskomponente den wesentlichen Anteil vindizieren, und es liegt dann freilich kein Grund vor zu einer prinzipiellen Scheidung von antitoxischer und toxinbindender Funktion.

Wenn schliesslich Bang und Forssmann noch diktatorisch erklären, dass die Bindung bei den Immunitätsreaktionen „eine dissoziable, ganz wie die Bindung der Alkaloide" ist, und wenn sie in der Frage der Bedeutung der Rezeptorfunktionen für Assimilations- und Stoffwechselvorgänge mit dem verächtlichen Urteil: „Also eine ausgezeichnete Assimilationstheorie, welche für die eine Nahrungsgruppe passt, für die zwei anderen aber nicht", einen Trumpf auszuspielen glauben, so dürfte es sich nicht verlohnen, hierauf näher einzugehen. Dass die Bindung bei den Reaktionen der Immunitätslehre ausser durch die spezifische Avidität durch das Moment der „sekundären Festigung" charakterisiert ist, ist gerade durch die zahlreichen Arbeiten, welche die von Arrhenius versuchte Betrachtungsweise angeregt hat, von Neuem erwiesen worden, und das Verlangen der Autoren nach einer einheitlichen Erklärungsweise für den Assimilationsmechanismus würde etwa der Forderung entsprechen, für die Verdauung von Eiweissstoffen, Fetten und Kohlehydraten ein einheitliches Ferment ausfindig zu machen.

Wir sind am Ende unserer Ausführungen und haben fast den Eindruck, dass die Auseinandersetzung bei der völligen Haltlosigkeit des von den Kritikern der Seitenkettentheorie vorgebrachten Materials überflüssig erscheinen könnte. Wir glaubten aber doch bei der äusserlichen Sicherheit, mit der Bang und Forssmann ihre Schlussfolgerungen ausgestattet haben, nicht darauf verzichten zu sollen, die Unzulänglichkeit ihrer experimentellen Arbeiten, sowie die elektive Art ihrer Literaturauszüge zu charakterisieren. Die mühseligen Versuche der Autoren, die Seitenkettentheorie ad absurdum zu führen, müssen in ihrer Gesamtheit als missglückt betrachtet werden, und auch nicht eine Tatsache konnten wir bei ihnen finden, mit der die Seitenkettentheorie nicht vereinbar wäre. Und wenn es den Autoren so bedauerlich erscheint, dass aus der Hypothese ein Dogma emporzuwachsen droht, so hätte sie schon dieser Umstand zur Vorsicht mahnen können. Denn er zeigt wohl immerhin, dass die Seitenkettentheorie es verstanden hat, die mannigfachen Erscheinungskomplexe derart zusammenzufassen, dass die sich ergebende Konzeption als noch immer bestes und einfachstes Erklärungsprinzip das Verständnis ermöglicht, und dass sie sich, wie dies Bang und Forssmann selbst zugeben, „in hohem Grade anregend erwiesen" hat. Es wäre eine ungebührliche Forderung, wollte man von der Theorie verlangen, dass sie starr wie Tatsachen unveränderlich persistiere. Auch die Seitenkettentheorie hat manchen Zusatz, manche Modifikation erfahren, nicht als Dogma sich über die Tatsachen erhebend, sondern den Fortschritt der Erkenntnis berücksichtigend und zusammenfassend. Aber die wesentlichen Konzeptionen, die sie schuf, werden auch heute noch der Summe aller Tatsachen gerecht, indem sie zu dem führen, was Justus v. Liebig einmal als letzten Teil der Aufgabe des Chemikers bezeichnete, „zu einem geistigen Ausdruck der Erscheinungen, zu einer Theorie".

Redakteur:
Dr. Bernhard Spatz
Arnulfstrasse 26.

Verlag:
J. F. Lehmann
Paul Heyse-Strasse 26

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN FÜR AMTLICHE UND PRAKTISCHE ÄRZTE.

Herausgegeben von
O. v. Angerer, Ch. Bäumler, H. Curschmann, O. Eversbusch, H. Helferich, L. v. Krehl, W. v. Leube, G. v. Merkel, J. v. Michel, Fr. Moritz, Fr. v. Müller, F. Penzoldt, B. Spatz, F. v. Winckel.

Die Münchener medizinische Wochenschrift bietet, unterstützt durch hervorragende Mitarbeiter, eine vollständige Uebersicht über die Leistungen und Fortschritte der gesamten Medizin, sowie über alle die Interessen des ärztlichen Standes berührenden Fragen. Sie ist

das grösste und verbreitetste medizinisch-wissenschaftliche Blatt deutscher Sprache.

Sie bringt: **Originalarbeiten** aus allen Gebieten der Medizin. Zahlreiche hervorragende Aerzte, Universitäts-Institute, Kliniken, Krankenhäuser etc. unterstützen die Münch. med. Wochenschr. durch ihre Beiträge.

Referate und Bücherbesprechungen. Unter dieser Rubrik bringt die Münch. med. Wochenschr. zusammenfassende Referate über aktuelle wissenschaftliche Fragen, sowie Besprechungen wichtiger Einzelarbeiten und neuer Erscheinungen auf dem Büchermarkte. Unter der Rubrik **„Neueste Journalliteratur"** gibt die Münch. med. Wochenschr. allwöchentlich kurze Inhaltsangaben der jeweils neuesten Hefte fast der gesamten deutschen Journalliteratur. So werden sofort nach ihrem Erscheinen regelmässig referiert:

Deutsches Archiv für klin. Medizin. — Zeitschrift für klin. Medizin. — Zentralblatt für innere Medizin. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. — Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen. — Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie. — Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. — Klinisches Jahrbuch. — Archiv für klin. Chirurgie. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. — Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie. — Zentralblatt für Chirurgie. — Zeitschrift für orthopädische Chirurgie. — Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie. — Archiv für Gynäkologie. — Zeitschrift für Gynäkologie. — Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. — Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. — Zeitschrift für gyn. Urologie. — Zentralblatt für Gynäkologie. — Gynäkologische Rundschau. — Archiv für Kinderheilkunde. — Monatsschrift für Kinderheilkunde. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. — Archiv für Verdauungskrankheiten. — Deutsche Zeitschrift für Nervenkrankheiten. — Archiv für Psychiatrie. — Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie. — Virchows Archiv. — Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie. — Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. — Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. — Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen. — Archiv für Hygiene. — Zeitschrift für Hygiene. — Arbeiten aus dem kais. Gesundheitsamte. — Soziale Medizin und Hygiene. — Monatsschrift f. d. physikal. diätetisch. Heilmethoden. — Berliner klin. Wochenschrift. — Deutsche medizinische Wochenschrift. — Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte. — Wiener klin. Wochenschrift.

Die Literatur der medizinischen **Spezialfächer** wird ca. vierteljährlich, die **ausländische** in monatlich erscheinenden Uebersichten unter Zusammenfassung der praktisch wichtigsten Erscheinungen, referiert. Die hier besprochene Rubrik bietet einen Ueberblick über die medizinische Journalliteratur, wie er in gleicher Ausdehnung von keiner anderen Zeitschrift gegeben wird; sie ersetzt dem prakt. Arzt ein reich ausgestattetes Lesezimmer; sie hat sich daher auch von ihrer Begründung an grossen Beifalls seitens der Leser erfreut.

Berichte über ärztliche Kongresse und Vereine. Die Münch. med. Wochenschr. bringt die offiziellen Protokolle sowie regelmässige Originalberichte über die hervorragendsten med. Gesellschaften Deutschlands; ferner über die Naturforscher-Versammlungen, über die Kongresse für innere Medizin, für Chirurgie, für Gynäkologie etc. etc. In gleicher Weise wird über die Verhandlungen der bedeutendsten ausländischen gelehrten Gesellschaften berichtet.

Kleinere Mitteilungen verschiedenen Inhalts, **therapeutische und tagesgeschichtliche Notizen,** Hochschulnachrichten, Personalnachrichten, Amtliche Erlasse, Gesetze und Verordnungen etc. vervollständigen den Inhalt des Blattes.

Die der Münch. med. Wochenschr. beigegebene Gratis-Beilage **„Galerie hervorragender Aerzte und Naturforscher"** bringt bei gegebener Gelegenheit, wie Jubiläen, Todesfällen, die Porträts besonders verdienter Männer in sorgfältig ausgeführten Kunstblättern. Bisher sind 257 Porträts erschienen.

Bezugsbedingungen: Die Münchener med. Wochenschrift kostet im Vierteljahr in Deutschland direkt vom Verlag sowie bei allen Postanstalten und Buchhandlungen Mk. 6.—, nach dem Auslande Mk. 8.—, nach Oesterreich-Ungarn und Luxemburg Mk. 7.—. Billiger und zu empfehlen ist der Bezug durch die Postämter in Belgien (Frk 8.08), Dänemark (Kr. 6.07), Italien (Lire 8.68), Luxemburg (Mk 6.52), Niederlande (Fl. 4.15), Norwegen (Kr 5.93), Oesterreich-Ungarn (Kr. 7.32), Rumänien (Frk. 9.—), Russland: in Städten mit Zeitungspostämtern Rubel 2.85, bei den übrigen Postanstalten ohne Zustellgeb. Rubel 3.05, Schweden (Kr. 5.95), Schweiz (Frk. 8.05).

J. F. Lehmanns Verlag, München, Paul Heyse-Strasse 26.

E. Mühlthaler's Buch- und Kunstdruckerei A.G., München.